

UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Geburtshilfe  
Direktor: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

---

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. N. Ochsenbein-Kölble

**Schwangerschaftsoutcome nach Embryoreduktion oder Fetozyd in  
Mehrlingsschwangerschaften**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von  
Laila Patricia Gyr  
aus Zürich (ZH)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Zimmermann  
Zürich 2013

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>3. Material und Methode</b>	<b>10</b>
<b>4. Resultate</b>	<b>12</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>19</b>
<b>6. Schlussfolgerungen</b>	<b>26</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>27</b>
<b>8. Verdankungen</b>	<b>35</b>
<b>9. Curriculum Vitae</b>	<b>36</b>

## 1. Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften hat seit den 1990er Jahren durch das zunehmende Alter der Schwangeren und den vermehrten Gebrauch von ovulationsinduzierenden Medikamenten und Fertilitätstherapien erheblich zugenommen. Höhergradige Mehrlinge weisen im Vergleich zu Einlingen eine deutlich erhöhte Mortalität und Morbidität auf, sodass eine ausführliche Beratung über die Chancen und Risiken beim Austragen der Schwangerschaft erforderlich ist. Eine solche Beratung schliesst auch die Möglichkeit einer Embryoreduktion oder eines Fetozides mit ein. Das Ziel dieser Studie war es, das Schwangerschaftsoutcome nach einer Reduktion am UniversitätsSpital Zürich sowie den Einfluss des Faktors Erfahrung der Operateure auf die Performance zu untersuchen.

**Methoden.** In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 59 Mehrlingsschwangerschaften analysiert. Drei Operateure führten am UniversitätsSpital Zürich zwischen August 1996 und November 2010 über den transabdominellen Zugang eine Reduktion auf Vierlinge, Zwillinge oder Einlinge mithilfe einer intrakardialen Injektion einer Kaliumchloridlösung durch. Folgende Parameter wurden untersucht: Reduktionsindikationen, Gestationsalter (GA) bei Reduktion und Geburt, Abortrate und deren zeitliche Abhängigkeit zum Eingriff, Frühgeburtenrate (FG-Rate) vor der 28., 34. und 37. Schwangerschaftswoche (SSW), das Auftreten eines PPRM (preterm premature rupture of the membranes) oder PROM (preterm rupture of the membranes) und Termingeburtenrate. Des Weiteren wurde analysiert, ob der Faktor Erfahrung der drei Operateure einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf bezüglich Abort-, FG-, Termingeburten-, Take-Home-Rate der Kinder hatte und ob eine Veränderung der Erfahrungslernkurve über diesem Zeitraum erkennbar war.

**Resultate.** Die Auswertung beinhaltete 22 Zwillingsschwangerschaften, 25 Drillingschwangerschaften, 9 Vierlingschwangerschaften, 2 Fünflingsschwangerschaften und 1 Sechslingsschwangerschaft. Indikationen zur Embryoreduktion und zum Fetozid waren bei 27.1 % der Schwangerschaften (n = 16) Pathologien der Kinder und bei 52.5 % der Schwangerschaften (n = 31) der Wunsch des Paares nach Reduktion. Das mittlere GA bei Reduktion bzw. Geburt lag bei  $13.4 \pm 3.8$  SSW bzw.  $36.8 \pm 3.6$  SSW. Bei 18.6 % der Fälle (n = 11) kam es zum Abort oder zur Totgeburt. Bei drei Schwangerschaften löste der Eingriff schon nach drei, vier bzw. fünf

Wochen einen PPROM aus, dabei betrug die PPROM-Rate vor 22 SSW 10.1 %. Nach dem Eingriff gebaren 16 Frauen vor der 37. SSW; 7 dieser Geburten waren durch einen PPROM ausgelöst worden. Somit lagen die FG- und PPROM-Raten bei 28.8 % bzw. 11.9 %. Die PROM-Rate ergab 5.1 %. Gesamthaft kamen 54.2 % der Kinder (n = 32) termingerecht auf die Welt. Die Take-Home-Rate der Kinder betrug 72.9 % (n = 43 Elternpaare).

Der Operateur mit der grössten Erfahrung erzielte im Vergleich zur Gesamtperformance aller Operateure z. T. deutlich bessere Werte: eine Abortrate von 11.4 %, eine FG-Rate von 29.5 %, eine Termingeburtenrate von 59.1 % und eine Take-Home-Rate von 81.8 %.

**Schlussfolgerung.** Die Erfahrung der Operateure hat einen positiven Einfluss auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf nach dem Eingriff. Sie senkt das Abortrisiko und erhöht die Termingeburten- und Take-Home-Rate.

Zukünftig könnte die Anwendung des „Single Embryo Transfer“ (SET) eine effektive Massnahme zur Verhinderung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften darstellen und so mögliche Reduktionen vermeiden.

## 2. Einleitung

Die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften ist in der Schweiz in den letzten 30 bis 40 Jahren erheblich angestiegen. 1979 waren es rund 20 pro 1000, während es 2011 knapp 35 pro 1000 Lebendgeburten waren (1, 2). Dabei haben die Zwillingschwangerschaften um 33.85 %, Drillinge sogar um 158 % zugenommen.

Aus der Literatur geht hervor, dass diese Entwicklung weltweit beobachtet wird (2-5). Es wird sogar berichtet, dass höhergradige Mehrlingsschwangerschaften um 500 % zugenommen haben (4, 5).

Die zwei Hauptgründe für den Anstieg der Mehrlingsrate sind die Zunahme des Durchschnittsalters der Schwangerenpopulation und der Sterilitätsmedizin (2, 6, 7). Seit den 1970er-Jahren hat das mittlere Alter der Gebärenden in der Schweiz kontinuierlich zugenommen. Lag das Durchschnittsalter im Jahr 1970 noch bei 27.8 Jahre, waren es im Jahr 2011 bereits 31.4 Jahre (8).

Es ist nicht abschließend geklärt, weshalb ältere Mütter häufiger Mehrlinge bekommen, sodass es verschiedene Hypothesen zu den Ursachen für dieses Phänomen gibt. Anderson (9) vertritt die Meinung, dass Frauen mit zunehmendem Alter polyovulieren, um die ansteigende Bildung von defekten Oozyten zu kompensieren. Die dizygote Zwillingsbildung deutet er als ein Nebenprodukt der Polyovulation. Sie wird als eine Art Versicherung der Ovulation gebildet, um sich gegen die Risiken eines möglichen Embryoverlustes abzusichern und das Überleben mindestens einer entwicklungsfähigen Zygote zu sichern. So ist auch bekannt, dass viel mehr Zwillinge erzeugt als geboren werden (10). In 30 % der Fälle tritt ein „vanishing twin“ auf, d.h. das Verschwinden eines Zwillings, so dass eine Einlingsschwangerschaft resultiert. Einige Autoren sehen die natürliche Selektion als Ursache hierfür (11). Frauen, die ihren Kinderwunsch spät realisieren, weisen häufiger einen höheren sozioökonomischen Status auf, sind besser ausgebildet, verfügen über ein höheres Einkommen, sind deswegen bei besserer Gesundheit und in einem guten Ernährungszustand. Sie weisen daher die erforderlichen Voraussetzungen auf, um Nachwuchs und insbesondere Mehrlinge zu reproduzieren und aufzuziehen.

Eine weitere physiologische Erklärung ist, dass die Regulation des follikelstimulierenden Hormons (FSH) mit zunehmendem Alter nicht mehr so gut funktioniert (12). Die steigende Konzentration von FSH bewirkt, dass mehr als ein Follikel und infolgedessen mehr als eine Eizelle heranreift, die dann auch beide

befruchtet werden können.

Während, wie oben erwähnt wurde, in den 1970- und 1980er-Jahre das steigende Alter der Mütter zu 20 % für die zunehmende Mehrlingsrate hauptverantwortlich war, ist seit den 1990er-Jahren auch die Reproduktionsmedizin für die Zunahme der Mehrlingsgeburten zu nennen (2, 6, 7). Unter den künstlichen Befruchtungstechniken wird die Entwicklung der Mehrlingszunahme vor allem der Stimulationstherapie der Ovarien und der In-vitro-Fertilisation (IVF) zugeschrieben (13).

Durch den Transfer von zwei Embryonen entstehen meist dichoriale Zwillinge (5). Gelegentlich kann der Fall eintreten, dass sich nach dem Embryonentransfer ein Embryo intrauterin noch teilt. Es kommt dann zu einer Drillingschwangerschaft, die aus einem Einling und monochorialen Geminis besteht. Polychoriale Mehrlinge entstehen auch nach künstlich ausgelöster Ovulation, weil die Hormongaben nicht nur die Ovulation des führenden Follikels, sondern aller heranreifenden Tertiärfollikel auslösen (14).

Studien geben an, dass in entwickelten Ländern bis zu 4.9 % aller Geburten das Ergebnis der assistierten Reproduktionsmedizin sind (15-18). In der Schweiz waren es 2006 1.7 % aller Neugeborenen (19).

Im Jahr 1985 wurde das erste Kind geboren, das mithilfe einer IVF-Behandlung gezeugt wurde. 2009 führten in den USA 47 % aller Schwangerschaften nach einer erfolgreich assistierten Fortpflanzungshilfe zu Mehrlingsgeburten (17). Europa verzeichnete zwischen 2000-2009 Anteile bis zu 31.6 %, je nachdem welche Legislatur bei Entnahme der Embryos für die IVF-Therapie herrscht (18, 20).

Seit Einführung der IVF-Techniken ist auch in der Schweiz die Zahl der Frauen kontinuierlich gestiegen, die sich mit Techniken der Fortpflanzungsmedizin behandeln lassen (19). Allein im Zeitraum von 2002 bis 2011 ist eine Zunahme von 83 % zu verzeichnen (21). So zählte die Schweiz 2010 16.5 % Mehrlingsschwangerschaften, die auf eine Sterilitätsbehandlung zurückzuführen waren (21). Davon waren 16.2 % Zwillinge und 0.3 % Drillinge. Auch in den schweizerischen Daten bestätigte es sich, dass bei den künstlich befruchteten oder hormonell stimulierten Frauen Mehrlingskinder häufiger sind als bei der Gesamtheit aller Mütter, die in der Schweiz ein Kind geboren haben (22).

Mehrlingsschwangerschaften weisen im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften mehr Komplikationen auf. Die am häufigsten diagnostizierten Komplikationen bei Müttern sind Aborte, Prä- und Eklampsie, Gestationsdiabetes, vorzeitige Wehen, vorzeitiger

Blasensprung vor 37 SSW (= preterm prelabour rupture of the membranes, PPRM), Anämien und nicht zuletzt postpartale Hämorrhagien (23-25).

Zu den Komplikationen aufseiten der Kinder zählen bei Mehrlinge fetale Anomalien, intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburten, tieferes Geburtsgewicht, erhöhte kindliche Morbidität wie Zerebralparesen, chronische Lungenerkrankungen oder Retinopathien sowie eine im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften erhöhte 1-Jahres-Mortalität (26-28). Dabei korrelieren die Häufigkeit und Schweregrad von Komplikationen direkt mit der Anzahl der Feten (29-33): Je mehr Feten vorhanden sind, desto häufiger treten die genannten Komplikationen auf. Die Tatsache, dass die intrauterine und physiologische Entwicklungseinschränkung einer Mehrlingschwangerschaft gegeben ist, erklären, weshalb Risiken bei Mehrlingskindern besonders häufig auftreten. Den Ausgang einer Mehrlingsschwangerschaft kann niemand vorhersagen und die Komplikationen sind nicht immer vermeidbar.

Aus diesem Grund gibt es auf internationaler Ebene Bestrebungen, Geburtshilfezentren dazu anzuhalten, eine Reduktion von Embryos oder Feten in Betracht zu ziehen und durchzuführen, wenn aus medizinischen und ethischen Gründen ein solcher Schritt vertretbar erscheint. Bei diesem Verfahren, bei Feten auch Fetozyd genannt, werden höhergradige Mehrlingsschwangerschaften auf eine kleinere Anzahl von Kindern bei einer Schwangerschaft reduziert, um die genannten Risiken zu senken und das perinatale Outcome zu verbessern. Dabei können zum Beispiel Drillinge, Vierlinge oder mehr auf Zwillinge oder Einlinge reduziert werden.

1978 beschrieben Aberg et al. (34) die erste selektive Reduktion eines Feten mit der Diagnose Hurler's Syndrom in einer dichorialen Zwillingsschwangerschaft. Um den gesunden Feten vor einem Abort zu schützen, wurden beim Kranken kardiale Punktionen mit Kalium und eine Exsanguination durchgeführt. Dieser Fall löste in den letzten drei Jahrzehnten weitere Untersuchungen über verbesserte Techniken und Versuche selektiver Reduktion aus, um Anomaliediskordanzen wie zum Beispiel Trisomie 21, Turner's Syndrom, Mikrocephalie, Spina bifida und den Risiken einer Mehrlingsschwangerschaft zu begegnen (35-37).

Frühere Techniken beinhalteten die selektive transvaginale Aspiration der Fruchtblase (38), die transabdominale (39) oder transvaginale (40) intrathorakale Kaliumchlorid-Injektion, Luftembolisation (37) oder Exsanguination (35). Jedoch war ein kompletter Abort häufig eine unbeabsichtigte Folge dieser Eingriffe, weshalb man einige dieser Operationsverfahren selten oder gar nicht mehr anwendet (41, 42).

Heutzutage wird am häufigsten transabdominell und ultraschall-gesteuert mit einer Nadel das Herz der zu reduzierenden Feten punktiert und mit kardiotoxischen Mitteln ein Herzstillstand herbeigeführt.

Die selektive Reduktion hat sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund der erhöhten Inzidenz bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften als eine mögliche Behandlungsstrategie in der Betreuung bewährt. So haben Studien nachgewiesen, dass diese Mehrlingsschwangerschaften nach Reduktion ein besseres Outcome aufweisen können als solche ohne Reduktion (28). Im Vergleich mit Zwillingen ohne oder nach Reduktion zeigten Drillinge eine fast doppelt so hohe Abortrate (18 % für Drillinge versus 10 % für Zwillinge), Frühgeburtenrate (95 % für Drillinge versus 57 % für Zwillinge) und ein tieferes Geburtsgewicht als die Zwillinge (28, 29). Gemäss verschiedenen Studien beträgt die Verlustrate nach Reduktion durchschnittlich 4 – 10 % (43-45). Die Verlustrate ist damit deutlich geringer als diejenige bei nicht reduzierten Drillingen (18 %) und bei nicht reduzierten Vier- und Fünflingen (mindestens 25 %) (28). Vor allem Zwillinge, die nach reduzierten Drillings- und Vierlingsschwangerschaften geboren wurden, wiesen eine ebenso tiefe Komplikationsrate wie natürliche Zwillinge auf (46, 47).

Neben den gewünschten Auswirkungen einer Reduktion von Embryos oder Feten müssen auch die möglichen negativen Konsequenzen einbezogen werden. Eine Reduktion ist mit Risiken wie einem Abort der kompletten Schwangerschaft oder einer Frühgeburt des oder der nicht betroffenen Feten verbunden. Eine ausführliche medizinische Klärung sowie Aufklärung und Beratung der Eltern über die Risiken des Reduktionsverfahrens ist deshalb von zentraler Bedeutung.

### **Fragestellung**

Das Ziel dieser Studie ist es, das Schwangerschaftsoutcome nach Reduktion von Embryos oder Feten am UniversitätsSpital Zürich zu untersuchen und eine Statistik zu erstellen, um die Leistung des UniversitätsSpital Zürich zu messen. Die daraus gewonnenen statistischen Daten sollen mit den Outcomedaten internationaler Studien zu Fetozyd oder Embryo-Reduktion sowie mit Zahlen der Normalpopulation verglichen werden. Aus der Gegenüberstellung der Abortrate nach Eingriff mit der zu erwartenden Abortrate ohne Eingriff soll das Eingriffsrisiko abgeschätzt werden.

Dabei soll auch der Einfluss der Erfahrung des Operators auf das Outcome analysiert werden. Es soll untersucht werden, ob die Fertigkeit der Operateure über den Zeitraum



von August 1996 bis November 2010 einen positiven Einfluss auf die Outcomeparameter hatte und die Abortrate senken und die Termingeburtenrate steigern konnte. Ob in dieser Phase eine Veränderung und Verbesserung der Erfahrungslernkurve erfolgte, soll sich nach Überprüfung der Daten herausstellen. Zuletzt soll nach möglichen Ursachen für einen Abort nach Fetozyd gesucht und Empfehlungen zur momentanen Entwicklung der Reproduktionsmedizin und deren Auswirkungen abgegeben werden.

### 3. Material und Methode

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten aus der klinikinternen Datenbank „Perinat“ des UniversitätsSpital Zürich analysiert (48). Bei diesen Daten handelt sich um ein gemischtes Kollektiv, welches aus gesunden wie auch kranken Kindern bestand, bei denen Embryoreduktionen und Fetozide zwischen August 1996 bis November 2010 von drei Operateuren durchgeführt wurden. Ausschlusskriterien waren unvollständige Daten.

Vor dem Eingriff fand, meist 1-2 Wochen zuvor, eine Ultraschalluntersuchung mit ausführlicher Beratung der Eltern statt. Hierbei wurden die Anzahl der Feten und deren Chorionizität bestätigt und Wachstumsdiskrepanzen und allfällige bereits diagnostizierbare Fehlbildungen dokumentiert. Bei einer vorliegenden kindlichen Pathologie wurde selektiv reduziert. Ging der Eingriff auf den Wunsch der Eltern zurück, um die Risiken für die verbleibenden Feten zu reduzieren, dann wurden unselektiv die am besten zugänglichen Feten gewählt. Grundsätzlich war eine Reduktion von höhergradigen Mehrlingen auf Zwillinge vorgesehen, es sei denn, dass sich neben einem Einling z.B. monochoriale Zwillinge im Uterus befanden. In diesen Fällen wurde auf ein Einling reduziert, da bei monochorialen Graviditäten aufgrund der placentären Gefässanastomosen mit Gefährdung des anderen Zwillings keine Reduktion nur eines Kindes mit Kaliumchlorid möglich ist.

Die Embryoreduktionen und Fetozide erfolgten ausschliesslich über den transabdominellen Zugang der Mutter. Die Prozedur erfolgte ultraschall-gesteuert, damit die 22-Gauge-Nadel optimal in den Thorax des zu reduzierenden Feten platziert werden konnte. Anschliessend wurde Kaliumchlorid (15 % KCL 1-2mL) in das fetale Herz injiziert, um nach spätestens drei Minuten eine Asystole zu erlangen.

Wurde der Eingriff vor der 12. SSW p. c. durchgeführt, ersparte diese Terminwahl ein Gutachten zum induzierten Abort, da er innerhalb der gesetzlichen Fristenregelung stattfand. Ab der 13. SSW musste die Notlage der Mutter geltend gemacht werden und ein ärztliches Gutachten vorliegen, um einen Fetozid legal durchführen zu können.

Folgende Parameter der Mütter und des Outcomes wurden untersucht: Durchschnittsalter der Mütter bei Reduktion, ethnische Herkunft und Gravidität der Mütter, Methode der Konzeption, Inzidenz und Art der Reduktionen, Indikationen für eine Embryoreduktion oder einen Fetozid, Gestationsalter (GA) bei Reduktion und Geburt, Abortrate, Frühgeburten (FG)-Raten vor der 28., 34. und 37. Schwanger-

schaftswoche, die vorzeitige Blasensprungrate vor 22 bzw. 37 SSW, vorzeitige Blasensprungrate nach 37 SSW (=prelabour rupture of the membranes, PROM), Termingeburtenrate und Take-Home-Rate.

Die Take-Home-Rate wurde definiert als der Anteil aller Elternpaare, die ihr Kind oder ihre Kinder mit nach Hause nehmen konnten.

Des Weiteren wurde das Outcome der Eingriffe von drei am UniversitätsSpital Zürich tätigen Operateuren analysiert, um festzustellen, ob der Faktor Erfahrung einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf bezüglich Abort-, FG-, Termingeburten- und Take-Home-Rate der Kinder hatte und sich die Erfahrungslernkurve über den Zeitraum August 1996 bis November 2010 veränderte.

Eine deskriptive Statistik wurde für alle Parameter durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Mittelwerten mit Standardabweichung oder zur besseren Übersicht der Daten in Prozentzahlen angegeben. Zur statistischen Auswertung und Grafikdarstellung der Daten wurde Microsoft Excel 2008 verwendet.

#### 4. Resultate

Daten von 59 Mehrlingsschwangerschaften, 22 Zwillings-, 25 Drillings-, 9 Vierlings-, 2 Fünflings- und 1 Sechslingsschwangerschaft konnten in die Studie einbezogen werden. Aufgrund fehlender Daten wurden 4 Schwangerschaften nicht in die Studie eingeschlossen.

Das mütterliche Durchschnittsalter bei Reduktion betrug  $35.3 \pm 4.3$  Jahre und bei Geburt  $35.6 \pm 4.3$  Jahre. Mit einem Anteil von 88.1 % ( $n = 52$ ) war die Mehrzahl der Frauen kaukasischer Herkunft. Frauen mit asiatischer und anderer ethnischer Herkunft waren mit nur 6.8 % ( $n = 4$ ) beziehungsweise 5.1 % ( $n = 3$ ) in der Studie vertreten. Bei 62.7 % ( $n = 37$ ) der Frauen handelte es sich um die erste Schwangerschaft.

Aus den Daten geht hervor, dass 76.2 % ( $n = 45$ ) der Schwangerschaften das Ergebnis der Reproduktionsmedizin und nur 11.9 % ( $n = 7$ ) spontaner Natur waren. Retrospektiv liess sich bei 11.9 % ( $n = 7$ ) der Fälle die Art der Konzeption nicht eruieren.

In diesem Kollektiv waren zwei Frauen (3.4 %) jünger als der schweizerische mütterliche Altersmittelwert von 31.4 Jahren bei Geburt (8) und gleichzeitig auf natürliche Weise mit Mehrlingen schwanger geworden. Die restlichen 7 Frauen (11.9 %), die jünger als 31.4 Jahren waren, wurden mit einer Fortpflanzungshilfe schwanger.

Von den Frauen, die älter als 31.4 Jahren waren, wurden fünf Frauen (8.4 %) spontan und 38 (64.4 %) auf künstlichem Weg schwanger. Bei sechs der älteren (10.2 %) und einer (1.7 %) der jüngeren Frauen war die Konzeption nicht bekannt.

Abbildung 1 zeigt die Zunahme der Embryoreduktionen und Fetozyde im Zeitraum zwischen August 1996 bis November 2010. Der Abbildung 1 ist zu entnehmen, dass in den Jahren seit Messbeginn bis Ende 2004 null bis 2 Eingriffe pro Jahr durchgeführt wurden. Ab 2005 nahmen diese auf 8 Fetozyde und seither bis auf einen kleinen Rückgang im 2006 und 2007 stetig zu. Bis zum November 2010 wurden 13 Eingriffe ausgeführt.

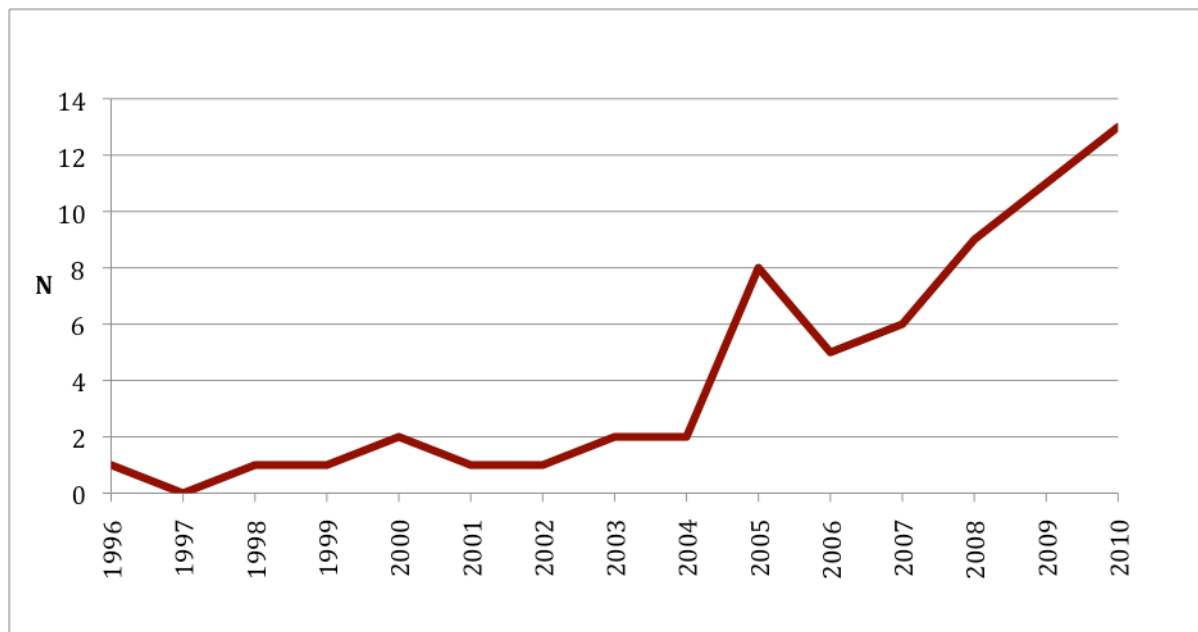


Abb. 1: Aufzeichnung der Zunahme der Fetoide am UniversitätsSpital Zürich zwischen August 1996 bis November 2010

Durch den Eingriff wurden alle 22 Zwillings- und sieben der 25 Drillingsschwangerschaften auf 29 Einlinge reduziert. Aus den anderen 18 Drillings-, neun Vierlingsschwangerschaften, einer Fünflings- und der Sechslingschwangerschaft gingen 29 Zwillinge hervor. Die zweite Fünflingschwangerschaft wurde auf Vierlinge reduziert.

Alle Vierlingsschwangerschaften, die Fünflings- und die Sechslingschwangerschaft waren Ergebnis der Fortpflanzungshilfe. Dies war ebenfalls bei 20 Drillingsschwangerschaften (80 %) der Fall. Drei der 25 Drillinge (12 %) waren spontan erzeugt worden, bei weiteren zwei Fällen war die Konzeption nicht bekannt.

Insgesamt sind 32 der insgesamt 37 höhergradigen Mehrlingschwangerschaften (86.5 %) auf die Reproduktionsmedizin zurückzuführen.

Die Indikationen zum Eingriff waren bei 27.1 % (n = 16) Pathologien der Kinder und bei 52.5 % (n = 31) der Wunsch des Paares zur Risikoreduktion. In 20.4 % der Fälle (n = 12) wurden keine Angaben gemacht.

Die kindlichen Pathologien werden in Abbildung 2 nach ihrer Erscheinungshäufigkeit dargestellt. Folgende Pathologien traten im Kollektiv auf: Aneuploidie, erhöhte Nackentransparenz von > 2.5 mm und Fehlbildungen. Bei den Aneuploidien handelte es

sich um Trisomien 13, 18 oder 21, bei den Fehlbildungen um eine Osteochondrodysplasie, eine Meningomyelozele, eine Omphalozele mit Hydrops und Schädeldeformation sowie eine Dysmorphie mit Bauchwanddefekt und Gehirnfehlbildung.

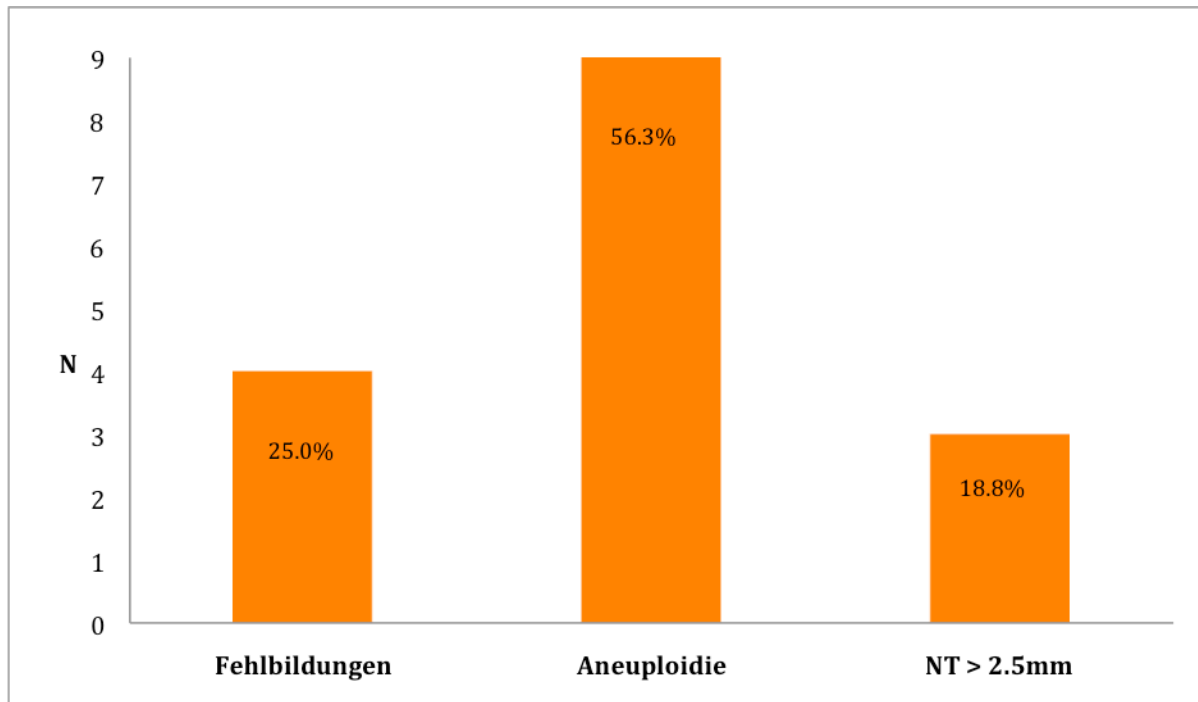


Abb. 2: Aufteilung nach kindlichen Pathologien für die Indikation Fetozyd bei n = 13

Die Reduktionen wurden bei einem mittleren GA von  $13.4 \pm 3.8$  SSW vollzogen. Durchgeführt wurden alle diese Eingriffe bis auf drei Ausnahmen zwischen der 8. bis und mit 19. SSW-Woche, wobei 86.4 % der Eingriffe (n = 51) zwischen der 11.0 - 15. SSW stattfanden. Die anderen drei Eingriffe wurden zweimal in der 25. und einmal in der 33. SSW ausgeführt. Letztere waren Zwillingschwangerschaften, bei welchen eine Trisomie 15, eine Trisomie 21 und eine Meningomyelozele diagnostiziert wurde. Die Elternpaare fühlten sich durch ein behindertes Kind in ihrer Gesundheit massgeblich beeinträchtigt, weshalb sie sich nach der Genetikanalyse und ausführlicher ärztlicher Beratung für einen späten Fetozyd entschieden, der nach einer interdisziplinären ethischen Besprechung und ärztlichem Gutachten durchgeführt wurde.

Im Gesamtkollektiv aller Lebendgeborenen betrug das mittlere GA bei Geburt  $36.8 \pm 3.6$  SSW. Das mittlere GA bei Geburt betrug für die Einlinge  $38.8 \pm 1.6$  SSW und für die Zwillinge  $35.3 \pm 3.7$  SSW. Die Vierlinge kamen mit 27.9 SSW zur Welt.

Eine termingerechte Geburt nach der 37. SSW lag bei 54.2 % der Frauen vor (n = 32). Darunter befanden sich 19 Einlings- und 13 Zwillingsschwangerschaften. 65.5 % der Einlinge und 44.8 % der Zwillinge waren demzufolge Termingeburten.

Abbildung 3 gibt die GA aller Schwangerschaften bei Reduktion und Geburt an.

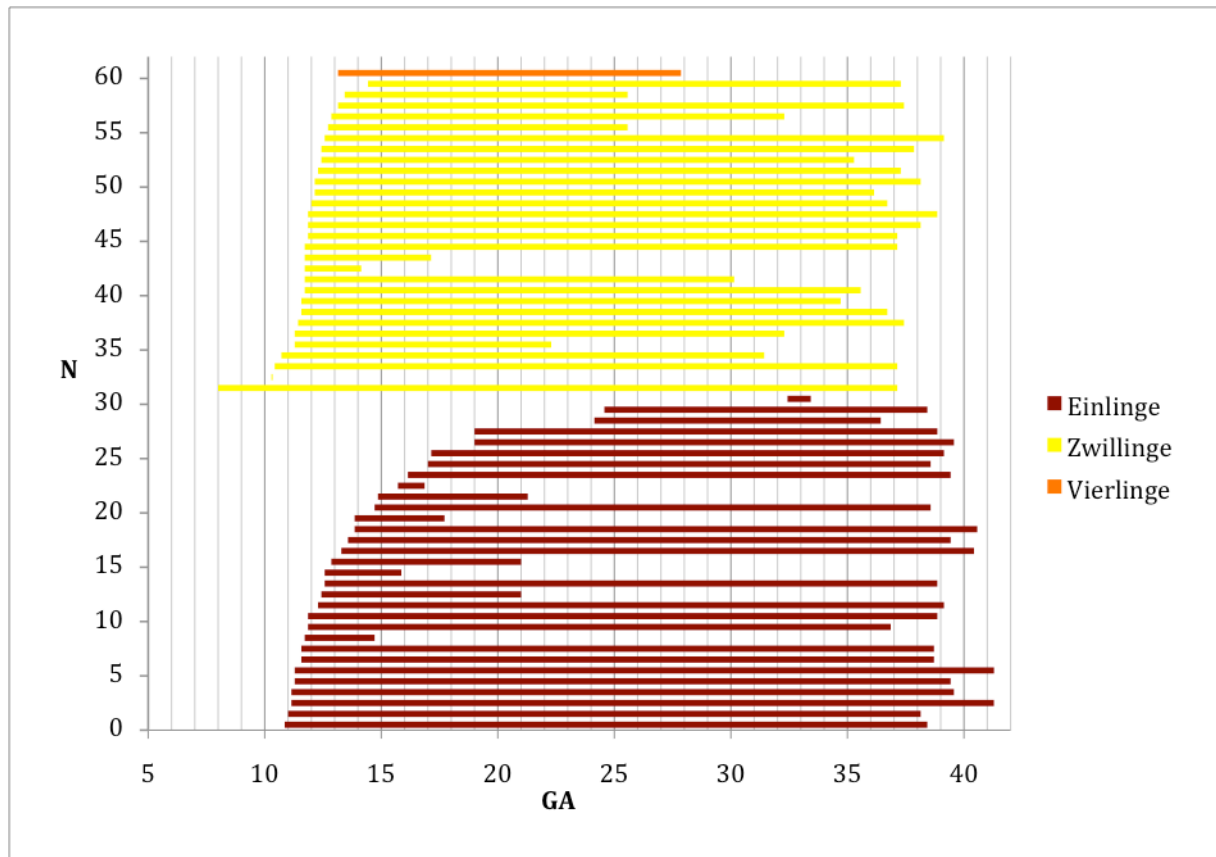


Abb. 3: Aufzeichnung aller GA bei Reduktion und Geburt

Bei 18.6 % (n = 11) der Schwangerschaften kam es nach der Reduktion zu einem Abort oder zu einer Totgeburt (Abbildung 4).

- Davon löste der Eingriff bei 2 Schwangerschaften (3.4 %, n = 2) einmal unmittelbar danach und einmal eine Woche später einen Abort aus.
- Weitere 4 Schwangerschaften (6.8 %, n = 4) endeten 2-4 Wochen nach der Behandlung, von denen bei drei Schwangerschaften ein PPRom vorausging.
- Zwischen der 4. und 8. Woche nach Reduktion kam es zu 2 weiteren Aborten nach PPRom mit einer Rate von 3.4 % (n = 2).
- Schliesslich endeten noch 3 Schwangerschaften (5.1 %, n = 3) in einem Abort, 2 in der 9., eine ausgelöst durch einen PPRom, und eine in der 11. Woche nach

Fetozid. Beim zuletzt genannten Fall kam es in der 22.3 SSW zu einem Partus immaturus.

Aus diesen Ergebnissen ergab sich eine Abortrate von 10.1 % ( $n = 6$ ) für die ersten 4 Wochen bzw. noch 8.5 % ( $n = 5$ ) 4 Wochen nach dem Eingriff.

Betrachtet man die Raten für ein negatives Schwangerschaftsoutcome für Einlinge und Zwillinge separat, so ergab dies 24.1 % (7/29) für Einlinge und 13.8 % (4/29) für Zwillinge inklusive Partus immaturus.

Die Beurteilung nach Art der Konzeption dieser Aborte und Totgeburten ergab, dass aus diesen 11 Mehrlingsschwangerschaften 7 (63.6 %) durch die Reproduktionsmedizin entstanden, 3 (27.2 %) spontaner Natur waren und bei einer Schwangerschaft die Konzeption unklar war.

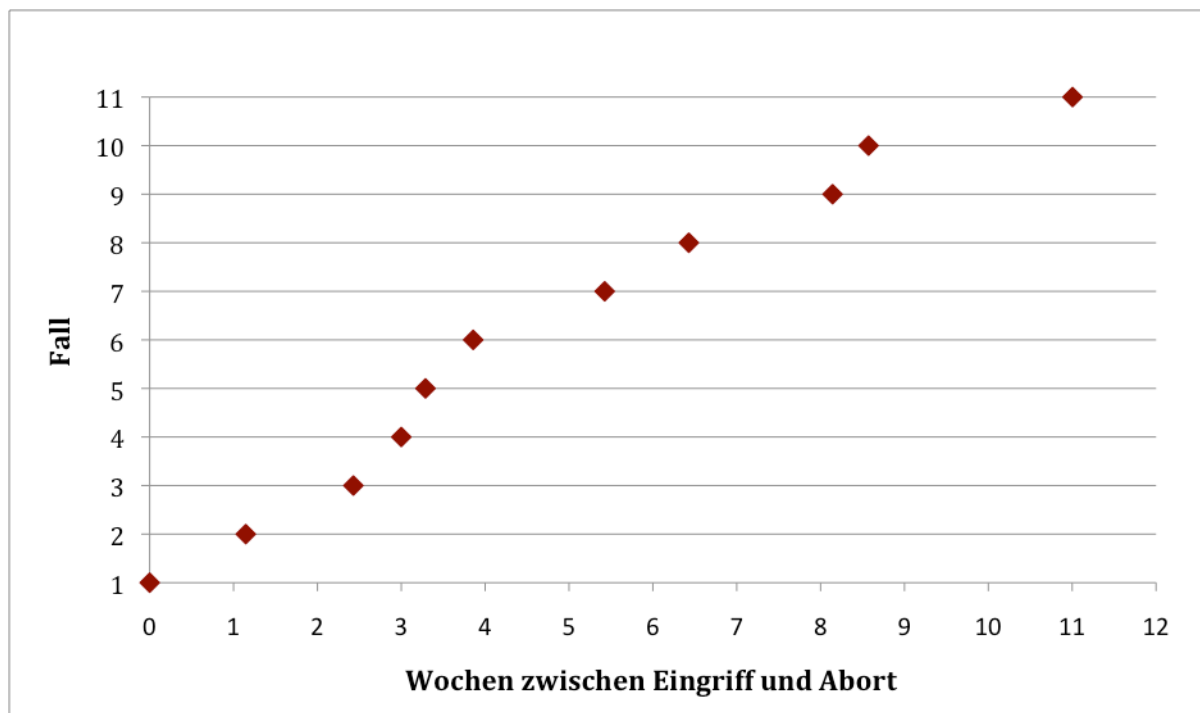


Abb. 4: Aufzeichnung der Aborte in Anzahl der Wochen nach dem Eingriff

Die Analyse der Frühgeburten ergab eine FG-Rate von 28.8 % ( $n = 17$ ). Davon kamen 23.5 % ( $n = 4$ ) vor der 28. SSW, 29.4 % ( $n = 5$ ) vor der 34. SSW und 47.1 % ( $n = 8$ ) vor der 37. SSW zur Welt. Zu den Frühgeburten zählten die Vierlingsschwangerschaft sowie 13 Zwillingsschwangerschaften und 3 Einlingsschwangerschaften. Die FG-Rate der Vierlinge betrug 100 % (1/1), der Zwillinge 44.8 % (13/29) und der Einlinge 10.3 % (3/29).

Die 2 Zwillingspaare, die in der 26. SSW geboren wurden, verstarben post partum.

Abbildung 5 zeigt die Anzahl der ermittelten Frühgeburten in der Studie.



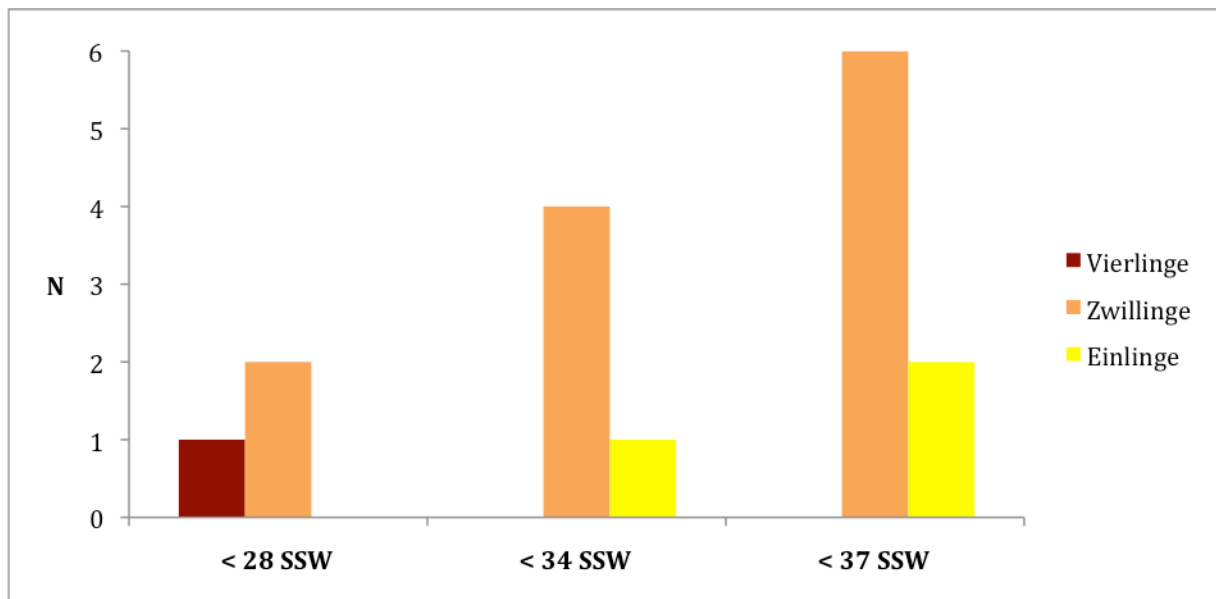


Abb. 5: Aufzeichnung aller Frühgeburten der Einlinge, Zwillinge und Vierlinge nach einem GA < 28 SSW, < 34 SSW und < 37 SSW

Die PPROM- und PROM-Rate betrugen zusammen 27.1 % (16/59). Diese setzte sich aus folgenden Zahlen zusammen:

- 6 PPROM < 22. SSW (10.1 %) darunter 5 Einlinge (17.2 %) und 1 Zwillingsspaar (3.4 %),
- 7 PPROM vor Geburt < 37. SSW (11.9 %) wovon 2 Einlinge (6.8 %), 4 Zwillinge (13.8 %) und die Vierlinge (100%) sowie
- 3 PROM vor Geburt > 37. SSW (5.1 %) mit 2 Einlinge (6.8 %) und 1 Zwillingsspaar (3.4 %) waren.

Die PPROM-Rate machte demzufolge 22 % (13/59) aus.

Die Mehrheit der Eingriffe hatte ein positives Outcome, ausgewiesen durch die Take-Home-Rate von mindestens 72.9 % (n = 43 Elternpaare). Bei drei Frühgeburten fehlen die Daten zu deren weiteren Entwicklung nach Geburt. Bei Kindern mit bekanntem weiteren Verlauf betrugen die Take-Home-Raten für Einlinge 75.9 % (22/29 Elternpaare), für Zwillinge 69 % (20/29 Elternpaare), wovon aber bei einem Zwillingsspaar das eine Geschwisterchen nach Geburt verstarb, und für Vierlinge 100 % (1/1 Elternpaar).

In Tabelle 1 sind die Abort-, Frühgeburten-, Termingeburten- und Take-Home-Raten der drei Operateure dargestellt. Während Operateur 1 sieben und Operateur 2 neun Fetozyde durchführten, führte Operateur 3 mit 45 Eingriffen die mit Abstand meisten Fetozyde durch.

	<b>Abort</b>	<b>Frühgeburt</b>	<b>Termingeburt</b>	<b>Take-Home-Wert</b>
<b>Operateur 1</b>	33.3 % (2/6)	16.7 % (1/6)	50 % (3/6)	66.7 % (4/6)
<b>Operateur 2</b>	44.5 % (4/9)	22.2 % (2/9)	33.3 % (3/9)	≥ 33.3 % (3/9)
<b>Operateur 3</b>	11.4 % (5/44)	29.5 % (13/44)	59.1 % (26/44)	≥ 81.8 % (36/44)

Tab. 1: Auflistung der Raten nach Abort, Frühgeburt, Termingeburt und Take-Home-Wert der Operateure 1-3

Die Take-Home-Rate des Operateurs 2 fiel niedrig aus, weil es wie vorhin schon erwähnt zu den zwei Frühgeburten aus dessen Kollektiv keine Informationen über deren weitere Entwicklung nach Geburt gab.

Es konnte aufgrund der geringen Fallzahlen insbesondere pro Operateur keine Erfahrungslernkurven über den gemessenen Zeitraum erstellt werden, welche statistisch massgebende Veränderungen aufgezeigt hätten.

## 5. Diskussion

Diese Studienresultate ergaben, dass bei den untersuchten höhergradigen Mehrlingschwangerschaften mit durchschnittlich 36 Jahren ein höheres Alter der Mütter im Vergleich zum gesamtschweizerischen Durchschnitt mit 31 Jahren bei Geburt vorlag (15) und die assistierte Reproduktionsmedizin eine wichtige Rolle für die Entstehung dieser Schwangerschaften spielte. So wurde die assistierte Fortpflanzungshilfe von mindestens  $\frac{3}{4}$  der Frauen/Paare dieses Kollektivs in Anspruch genommen.

Seit 2005 kam es zu einer Zunahme der Embryoreduktionen und Fetozide. Im Zeitraum von 1996 bis 2004 wurde im Schnitt nur eine Reduktion jährlich durchgeführt. Allein im Jahr 2010 waren es bis zum November dagegen bereits 13 Eingriffe, was einen Anstieg von 1200 % entspricht.

Die Einlinge und Zwillinge in dieser Studie kamen im Mittel bei 38.8 und 35.3 SSW zur Welt, was auch den Studienresultaten nach Fetozid von Stone et al mit 38.0 SSW für Einlinge bzw. 35.2 SSW für verbleibende Zwillinge entspricht (45) und ähnlich dem GA natürlicher Einlinge und Zwillinge in der Schweiz 2011 war (1, 2). Auch kann man die FG-Raten dieser Studie (10% für Einlinge und 45% für Zwillinge) gut denen der in der Literatur nach Fetozid abgegebenen FG-Raten (17% für Einlinge und 42% für Zwillinge) gegenüberstellen (44). Weiterhin sind auch die PPROM-bzw. PROM-Raten von 22% bzw. 5% in dieser Studie vergleichbar mit Angaben der Literatur von 27% für PPROM nach Fetozid (49).

Diese Studie konnte zeigen, dass ein Abort bis zu 11 Wochen nach dem Eingriff eintreten kann. So endeten 10 % der Schwangerschaften innerhalb der ersten vier Wochen, 3.4 % in der 5.-8. Schwangerschaftswoche und noch weitere 5.1 % in der 9.-11. Schwangerschaftswoche nach dem Eingriff in einem Abort. Hingegen findet man in der Literatur Abortraten von 1 % in den ersten vier Wochen, 1.5 % bis zur 8. Woche und 2.1 % nach der 8. Woche (45). Damit zeigten sich in dieser Studie höhere Abortraten, wobei die Fallzahlen kleiner und daher die Erfahrung der Operateure in dieser Studie geringer waren.

Gründe für einen Abort insbesondere bis 11 Wochen nach Eingriff können verschiedener Natur sein. Sicher ist, dass das Abortrisiko eine Kombination vom Eingriffsrisiko und der Möglichkeit eines spontanen Schwangerschaftsverlustes ist.

Physiologische Überlegungen könnten ähnlich wie beim Abort nach dem „vanishing twin“-Syndrom sein (50). Spontane Reduktionen in Mehrlingsschwangerschaften lösen

Entzündungsreaktionen auf das zu reabsorbierende fetoplazentäre Gewebe aus, bei welchen Zytokine und Prostaglandine ausgeschüttet werden. Dieser Vorgang kann die Schwangerschaft des überlebenden Feten mit Wehen, einem vorzeitigen Blasensprung und nachfolgendem Abort, intrauterinem Fruchttod (IUFT) oder Frühgeburt bedrohen (51). Mit diesem Phänomen erklärt man sich auch das erhöhte Abortrisiko von Einlingen (21%), die nach Sterilitätstherapie entstanden sind, im Vergleich zu Zwillingen (11%), da angenommen wird, dass ein Teil der diagnostizierten Einlinge durch einen „vanishing twin“ entstanden sind (52). Auch die vorliegende Studie fand ein höheres Abortrisiko bei verbleibenden Einlingsschwangerschaften (24%) im Vergleich zu den Zwillingsschwangerschaften (14%) möglicherweise aufgrund der Entzündungsreaktion nach dem Eingriff. Da die Mehrheit, d.h.  $\frac{3}{4}$ , der Schwangerschaften in dieser Studie nach Sterilitätsmedizin entstanden sind, könnte spekuliert werden, dass das zusätzliche Abortrisiko durch den Eingriff bei ungefähr 3% liegt.

Des Weiteren könnte der Abfall an Progesteron nach der fetalen Reduktion ein Grund für einen Abort sein (53). Eine Abnahme von humanem Choriongonadotropin (hCG), Progesteron und Östradiol nach Reduktion wurde festgestellt, welche bis zu 3 Monate nach Eingriff andauerten und somit die Schwangerschaft der überlebenden Feten gefährden konnten.

Ein weiterer Grund für spontane Schwangerschaftsmisserfolge kann die Art der Konzeption sein. Betrachtete man das Mehrlingskollektiv mit den elf negativen Schwangerschaftsverläufen dieser Studie, stellte man fest, dass von diesen mindestens sieben nach künstlicher Befruchtung und nur drei spontan entstanden waren. Bekannt ist, dass bei einer nach Sterilitätstherapie eingetretenen Schwangerschaft ein höheres Abortrisiko besteht (54). Es wird ein spontanes Abortrisiko von bis zu 20 % diskutiert, welches um 20-34% höher ist im Vergleich zur Normalpopulation mit ungefähr 10-15 % (52, 54-56) und somit in den genannten Fällen sicherlich eine wichtige Rolle beim Abort nach Fetozyd spielen konnte.

Anhand von Daten zu Aborten nach Amniozentesen (AC), welche sich als pränatale invasive Screeningmethode einer ähnlichen Technik bedient, sollen nun weitere Erklärungsversuche zum Eingriffsrisiko des Fetozyds gemacht werden. Auch bei der Amniozentese wird ultraschall-gesteuert mittels einer 22-Gauge-Nadel die Fruchtblase ab der 14. bis ca. 19. SSW punktiert, jedoch im Unterschied zur Reduktion nur die im Fruchtwasser befindlichen fetalen Zellen zur Karyotypisierung aspiriert (57):

Die Abortraten nach AC betragen, je nachdem welche Schwangerschaftsparameter in den Studien berücksichtigt wurden, durchschnittlich zwischen 0.06 bis 3.3 % (57-60). Das Risiko eines Abortes nach AC steigt unter anderem mit dem Alter der Mutter, bei Status nach Abort, vaginalen Blutungen in der gegenwärtigen Schwangerschaft und sinkt nach Erfahrung des Operateurs (57, 60, 61). Auch Mehrlingsschwangerschaften erhöhen das Abortrisiko nach AC (59). Treten diese Risikofaktoren kombiniert auf, dann nimmt das Abortrisiko noch stärker zu. Bei Frauen über 40 Jahren und vorangehender vaginaler Blutung wurde eine Abortrate von 10.8 % gemessen (60). Diese Risikofaktoren können auch den Verlauf nach Reduktion negativ beeinflussen und somit einen Abort begünstigen.

Eine mögliche Ursache für einen Abort nach AC ist der Fruchtwasserverlust durch den unvollständigen Verschluss der Eihäute nach dem Entfernen der Punktionsnadel (57). Eine Studie über Spontanheilung der Membrandefekte, verursacht durch invasive fetoskopische Eingriffe, ergab, dass die fetalen Membranen kaum Heilungstendenzen aufweisen und der Defekt bis Ende Schwangerschaft bestehen blieb (62). In allen untersuchten Fällen war der Membrandefekt nach einer Zeitspanne von 3-112 Tagen nach Fetoskopie noch erkennbar (62). Wahrscheinlich schieben sich die Membranen nur übereinander, so dass es nach invasiven Eingriffen, wie auch dem Fetozyd, bei Voranschreiten der Schwangerschaft mit zunehmendem Grössenwachstum der Gebärmutter erst 5-11 Wochen später zum PPROM kommen kann.

Eine weitere Erklärung für einen Abort nach invasivem Eingriff könnte eine mögliche Infektion mit anschliessendem Blasensprung sein, da die fetalen Membranen normalerweise als eine Barriere gegenüber aufsteigenden Infektionen funktionieren (57) und ein Punktionsloch ein Risiko für eine uterine Infektion darstellt. Dieses Szenario wäre auch bei den Aborten nach Fetozyd denkbar.

Bis wann jedoch ein Abort nach invasivem Eingriff, auftreten kann und letztendlich durch diese verursacht wird, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Einige Studien geben an, dass ein Abort nach AC bis zur vollendeter 28. SSW auftreten oder sogar mit einem frühen neonatalen Tod enden kann (63-67). Andere Autoren sehen nur einen Zusammenhang zwischen Eingriff und Komplikationen, wenn diese innerhalb der ersten zwei Wochen nach Punktion eintreten (68, 69). Hingegen definieren Borgida et al. lediglich einen Zeitraum von 48 Stunden als eingriffskausal (70). Aufgrund dieser unterschiedlichen Anschauungen, kann es schwierig sein zu definieren, wann eine Komplikation auf einen invasiven Eingriff, wie die AC oder einen Fetozyd,

zurückzuführen ist. Um keine zeitliche Einschränkung zu machen, wurden daher in dieser Studie alle Aborte in Abhängigkeit von der Dauer nach Eingriff angegeben.

Des Weiteren war aus diesen Studiendaten zu entnehmen, dass der Faktor Erfahrung beim Fetozyd eine wichtige Rolle spielte: Je mehr Eingriffe ein Operateur durchgeführt hatte, desto geringer war die Abortrate nach dem Eingriff. Eine Beurteilung der Performance von Operateur 3, der die meisten Fetozyde durchführte, zeigte, dass seine Abortrate von 11.4 % im Vergleich zur Gesamtabortrate des Kollektivs von 18.6 % niedriger und auch näher bei den Resultaten anderer Studien mit Abortraten von 4 – 10 % lag (43-45). So konnten auch Evans et al. (44) in einer grossen Studie mit 3513 Reduktionen über einen Zeitraum von über zehn Jahren die Senkung der Abort- und Frühgeburtenrate durch die zunehmende Erfahrung der Operateure aufzeigen. Leider wurden keine Angaben gemacht, wie viele Operateure in die Studie eingeschlossen wurden. Zu Beginn der Studie lag die Abortrate bei 16.4 %, die nach zehn Jahren auf 5.4 % gesenkt werden konnte. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass operative Erfahrung des durchführenden Arztes die Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes steigerte. Hinzu kam die Erkenntnis, dass die Verlustrate stark mit den Anfangs- und Schlussanzahl der Kinder in einer Schwangerschaft korrelierte. Daher war z. B. die Reduktion von Fünflingen auf Zwillinge viel risikoreicher als die Reduktion von Drillingen auf Zwillinge. Für die Fünflingsreduktion galt ein Abortrisiko von 11.4 %, während sie bei einer Drillingsreduktion nur 4.5 % betrug. Des Weiteren wurde in der Studie von Evans et al. deutlich, dass die Frühgeburtenrate abhängig von der Anzahl Feten in einer Schwangerschaft war (44). Bei 19.5 % der auf Drillinge reduzierten Schwangerschaften erfolgte die Geburt nach der 37. SSW. Die auf Zwillinge reduzierten Schwangerschaften schnitten mit einer Termingeburtenrate von 48.2 % nach der 37. SSW deutlich besser ab; bei den Einlingen betrug sie sogar 72.5 %.

Auch die spätere Studie von Stone et al. bestätigte die Bedeutung wachsender Erfahrung (45). In den ersten 200 Fällen erreichten sie eine Abortrate von 9.5 %. In den 1000 darauffolgenden Eingriffen verbesserten sie sich auf eine Rate von 5.4 %, die sie schliesslich mit weiteren 1000 Patientinnen auf 4.7 % senkten. Die Autoren kamen am Schluss zur Ansicht, dass die Abortrate von 4.7 % wahrscheinlich nicht weiter gesenkt werden könne, weil dieses Risiko in etwa der spontanen Verlustrate einer Zwillingsschwangerschaft entspricht. Zudem belegten sie die Wechselwirkung zwischen dem Risiko des Eingriffs und der Anfangs- und Schlussanzahl der Kinder während einer Schwangerschaft. Das Abortrisiko bei einer Reduktion von Zwillingen auf Einlinge

wurde mit nur 2.1 % angegeben, während die Reduktion von Fünflingen auf weniger Kinder 11 % ergab und somit deutlich schlechter ausfiel.

Aufgrund dieser Erfahrungswerte macht die Forderung nach Zentralisation und Konzentration der Embryoreduktionen und Fetozide auf möglichst wenige Operateure durchaus Sinn.

Zahlreiche Publikationen befürworten den Fetozid von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere die Reduktion von Vierlingen und mehr auf Zwillinge, was sich erwiesener Massen präventiv auf die Komplikationen auswirkt (3, 71-73). Obschon der Fetozid ein bestimmtes Abortrisiko in sich birgt, sind die Risiken, eine Vierlingsschwangerschaft auszutragen, letztlich viel höher als das Risiko des Schwangerschaftsverlustes durch Reduktion.

Kontrovers wird in der Literatur über die Reduktion von Drillingen und Zwillingen diskutiert. Die Reduktion von Drillingen auf Zwillinge bewirkt Vorteile bezüglich GA bei Frühgeburt, Geburt und Geburtsgewicht (74): Die auf Zwillinge reduzierten Drillinge kamen im Schnitt mit einem GA von  $36 \pm 2.9$ , die Drillinge ohne Reduktion mit  $33.5 \pm 2.7$  Wochen und somit früher zur Welt. Die Rate der Frühgeburten vor der 37. SSW betrug für die zu reduzierten Zwillinge 58.7 % und für die zu reduzierenden Drillinge 97.4 %. 54.8 % der Zwillinge und nur 9 % der Drillinge konnten auf natürliche Weise geboren werden. Das Durchschnittsgewicht bei Geburt betrug bei Zwillingen  $2362 \pm 554$  Gramm, bei den Drillingen nur  $1791 \pm 489$  Gramm. Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer griechischen Publikation, dass das Risiko des Verlustes der gesamten Schwangerschaft durch den Fetozid im Vergleich zu den nicht reduzierten Drillingen um 10.7 % stieg (4.8 % vs. 15.4 %) (75). Ob nun eine Drillingsschwangerschaft reduziert werden sollte oder der Frau ein Austragen der Embryos oder Feten anzuraten ist, bleibt offen und muss mit der Frau/Paar individuell besprochen werden.

Hingegen haben Evans et al. (3) eine eindeutige Haltung zur Reduktion bei Mehrlingsschwangerschaften. Sie befürworten sogar bei Zwillingsschwangerschaften die Reduktion auf Einlinge (3). Sie sind der Meinung, dass die Mortalität bei Zwillingen ohne Reduktion zwar geringer sei, gleichzeitig sei jedoch auch die Morbidität der Einlinge nach Reduktion niedriger, was für die Lebendgeborenen und deren Entwicklung schliesslich wichtiger sei.

Bezieht man sich auf die Stellungnahme der oben aufgeführten Publikation von Evans et al. (3) und vergleicht die Outcomewerte der Einlinge mit den Zwillingen des in dieser

Studie untersuchten Kollektivs, dann ergaben sich auch hier bessere Ergebnisse für Einlinge als für Zwillinge: Das mittlere GA bei Geburt der Einlinge liegt bei  $38.8 \pm 1.6$  SSW und das der Zwillinge bei  $35.3 \pm 3.7$  SSW.

Neben den medizinischen Komplikationen müssen jedoch auch die weiteren Auswirkungen auf alle Beteiligten berücksichtigt werden. Solche Risikoschwangerschaften stellen nicht nur die Geburtshilfe vor spezifische Herausforderungen, sondern aufgrund der erhöhten Komplikationsraten post partum auch die Neonatologie.

Nicht zu unterschätzen ist auch die finanzielle Belastung der Familien und des Gemeinwesens durch höhergradige Mehrlinge (Drillinge und mehr) (76). Des Weiteren ist für religiöse aber auch ethisch bewusste Eltern der Fetozyd keine Möglichkeit, diesen Risiken einer Mehrlingsschwangerschaft mit diesem Eingriff zu begegnen. Ausserdem ist diese Operation für einige Paare eine psychisch belastende und emotional schmerzhaft Erfahrung, die später sogar von manchen Paaren bereut wird (77-79).

Die ethischen Implikationen, die die Diskussion um den Fetozyd begleiten, werden immer kontrovers sein. Die Meinungen variieren dabei zwischen entrüsteter Verurteilung und vollumfänglicher Akzeptanz (80-82). O. D. Saugstad (80) erachtet die nicht selektive Reduktion als einen ärztlichen Kunstfehler. In keinem Fall sieht er Vorteile, noch geht er davon aus, dass es eine Rechtfertigung gäbe, solche Interventionen auszuführen. Die ACOG Committee on Ethics (82) verurteilt diese Handlungen nicht. Sie anerkennt die Notwendigkeit dieser Eingriffe, wenn ein hohes Risiko besteht. Sie ist aber der Auffassung, dass keine allgemeingültige Meinung diesbezüglich abgegeben werden kann, da jede Mehrlingsschwangerschaft komplex sei, und es in jedem Fall genau abzuwägen ist, welcher Weg sich als geeignet erweist. Außerdem überlässt sie es jedem Arzt selbst, die Verantwortung dafür zu übernehmen, solche Reduktionen anzubieten. Das Komitee warnt aber davor, dass sich die Ärzte über die Konsequenzen dieses Problems bewusst und vorbereitet sein sollten, sich in diesen moralisch und ethisch schwierigen Situationen professionell zu verhalten, zu beraten und zu informieren.

Ein solcher Exkurs kann dem Sachverhalt nur teilweise gerecht werden, da die meisten Befürworter nicht an der Unmoral eines solchen Eingriffs zweifeln, aber den Diskurs aus Sicht einer gewissen Proportionalität heraus beurteilen. Aus diesem Verhältnis folgt die Erkenntnis, den grössten Nutzen in einer gegebenen Situation erzielen zu wollen, um



den Schaden für die gebärende Frau so klein als möglich zu halten. Dennoch sollte diese Praxis nicht als Heilmethode gegen die iatrogenen Folgen einer Mehrlingsschwangerschaft angesehen werden. Präventionsmassnahmen gegen Mehrlingsschwangerschaften sollten im Mittelpunkt der Bemühungen stehen, indem hormonale Stimulationstherapien und moderne Reproduktionstechniken besser gesteuert und regelmässig überwacht werden (82).

Für die IVF besteht in der Anwendung des „Single Embryo Transfer“ (SET) eine effektive Massnahme zur Verhinderung von Mehrlingsschwangerschaften (83, 84). Dabei werden nach IVF mehrere Embryonen einige Tage kultiviert mit dem Zweck nur einen einzigen, den fruchtbarsten Embryo herauszunehmen, der dann in die Gebärmutter eingesetzt wird. Dabei wird keine genetische Untersuchung durchgeführt wie bei der Präimplantationsdiagnostik, sondern eine morphologische Analyse unter dem Mikroskop, welche nach den fruchtbarsten Embryos sucht. Schweden bestätigt die Wirkung des SET seit dessen Einführung in 2003 mit einem drastischen Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften von 35 % auf rund 5 % (85). Mehrere Skandinavische Länder beweisen, dass sich eine SET-Politik für alle Beteiligten als nützlich erweist und ein sinnvoller Kompromiss im Spannungsfeld eines unabdingbaren Kinderwunsches einerseits und medizinischen Notwendigkeiten und ethischen Rücksichtnahmen andererseits getroffen wurde (85-88).

## 6. Schlussfolgerungen

Angesichts der Tatsache, dass immer mehr Frauen bzw. Paare die assistierte Reproduktionsmedizin in Anspruch nehmen und sich der demografische Wandel in Bezug auf Familienplanung auch in der Schweiz bemerkbar macht, wird die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften auch in Zukunft zunehmen.

Die Gesellschaft, aber auch die Medizin, insbesondere die Geburtshilfe und Neonatologie, werden mit den Komplikationen konfrontiert, die schwangere Frauen mit Mehrlingen und ihre Kinder erleiden können. Sie sind gezwungen, in einer ethisch, aber auch medizinisch anspruchsvollen Situation diese Frauen und deren Kinder bestmöglich zu betreuen und zu behandeln.

Derweil ist die Reduktion von Mehrlingen unter gegebenen Umständen eine Option. Vor allem gilt dieser Eingriff, den Risiken der Komplikationen von Mehrlingsschwangerschaften gezielt zu begegnen. Bei Zwillingen und Drillingen ist dieser Eingriff in erster Linie bei pathologischer Indikation zu diskutieren.

Sicher ist es wichtig, dieses Operationsverfahren auf wenige Operateure zu zentralisieren, weil sich die zunehmende Erfahrung des Operateurs günstig auf die Ergebnisse der Reduktionen auswirkt. Sie hat durch die Senkung des Abort- und Frühgeburtsrisikos einen positiven Einfluss auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf und erhöht die Take-Home-Rate.

Nichtdestotrotz ist ein solcher Eingriff keine befriedigende Lösung bei einer gleichzeitig zunehmenden Zahl von Mehrlingsschwangerschaften, da viele Eltern aus ethischen und religiösen Gründen einer Intervention nicht zustimmen.

Im Hinblick auf dieses Problem sollten der assistierten Reproduktion Restriktionen auferlegt werden. Präventionsmassnahmen wie eine kontrollierte Stimulation und ein Transfer von nur einem Embryo scheinen absolut notwendig zu sein. Dies würde vor allem eine Auflockerung des Embryonenschutzgesetzes erfordern, das die Embryonenauswahl und -verwerfung und somit den „Single Embryo Transfer“ unterstützen würde. Diese Neuregelung würde eine verbesserte Kinderwunschbehandlung bei einer deutlichen Senkung von Mehrlingsschwangerschaften erlauben.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bundesamt für Statistik.  
[www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/publikationen.Document.129687.pdf](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/publikationen.Document.129687.pdf).
2. Bundesamt für Statistik.  
[www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/04.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/04.html).
3. M. I. Evans, D. W. Britt. Fetal reduction. *Semin Perinatol* Oct 2005; Vol. 29: 321-329.
4. C. Strong. Too many twins, triplets, quadruplets, and so on: A call for new priorities. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2003; Vol. 31: 272-282.
5. J. Deutinger. Mehrlingsschwangerschaft – Risikoschwangerschaft. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin* 2009; 289-302.
6. A. Borkenhagen, Y. Stöbel-Richter, E. Brähler, H. Kentenich. Mehrlingsproblem bei Kinderwunschpaaren. *Gynäk Endokrinol* 2004; 2 Jg.: 163–168.
7. L. S. Wilcox et al. Assisted Reproductive Technologies: Estimates of Their Contribution to Multiple Births and Newborn Hospital Days in the United States. *Fertility and Sterility* 1996; Vol. 65: 61-66.
8. Bundesamt für Statistik.  
[www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/06/blank/key/02/06.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/06/blank/key/02/06.html).
9. D. J. Anderson. On the evolution of human brood size. *Evolution* 1990; Vol. 44: 438–440.
10. H. J. Landy, L. G. Keith. The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update* 1998 Mar-Apr; Vol. 4(2): 177–183.
11. V. Lummaa, E. Haukioja, R. Lemmetyinen, M. Pikkola. Natural selection on human twinning. *Nature* 1998; 394: 533-534.
12. C. B. Lambalk, C. H. De Koning, D. D. Braat. The endocrinology of dizygotic twinning in the human. *Mol Cell Endocrinol* 1998 Oct 25; Vol. 145 (1-2): 97-102.
13. J. W. Dudenhausen, R. F. Maier. Perinatal Problems in Multiple Births. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 September; 107 (38): 663–668.
14. U. Drews. Taschenatlas der Embryologie. Georg Thieme Verlag 2006; S. 130-131.
15. T. Shevell, F. D. Malone, J. Vidaver, T. F. Porter, D. A. Luthy, C. H. Comstock, G. D. Hankins, K. Eddleman, S. Dolan, L. Dugoff, S. Craigo, I. E. Timor, S. R. Carr, H. M. Wolfe, D. W. Bianchi, M. E. D’Alton. Assisted Reproductive Technology and

- Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol* Nov 2005; Vol. 106, No. 5, PART 1: 1039-1045.
16. V. S. Talaulikar, S. Arulkumaran. Reproductive outcomes after assisted conception. *Obstet Gynecol Surv* Sep 2012; Vol. 67(9): 566-583.
  17. S. Sunderam, D. M. Kissin, L. Flowers, J.E. Anderson, S. G. Folger, D. J. Jamieson, W. D. Barfield. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2009. Division of Reproductive Health. *MMWR Surveill Summ* 2012 Nov 2; Vol. 61(7): 1-23.
  18. B. Maier, S. Reitsamer-Tontsch, C. Weisser, B. Schreiner. Births and children after assisted reproductive technologies. A retrospective analysis with special regard to multiple pregnancies at the Department of Obstetrics and Gynecology, Paracelsus Medical University Salzburg (2000-2009) with an extrapolation for Austria. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011 Oct; 215 (5): 187-193.
  19. C. De Geyter. Assisted reproductive medicine in Switzerland. *Swiss Med Wkly* May 2012; 142: w13569.
  20. A. P. Ferraretti, V. Goossens, J. de Mouzon, S. Bhattacharya, J. A. Castilla, V. Korsak, M. Kupka, K. G. Nygren, A. Nyboe Andersen. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. European IVF-monitoring (EIM); Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* Sep 2012; Vol. 27 (9): 2571-2584.
  21. Bundesamt für Statistik.  
[www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/02.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/02.html).
  22. Bundesamt für Statistik.  
[www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/publikationen.html?publicationID=2746](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/publikationen.html?publicationID=2746).
  23. K. S. Montgomery, S. Cubera, C. Belcher, D. Patrick, H. Funderburk, C. Melton and M. Fastenau. Childbirth education for multiple pregnancy: part 1: prenatal considerations. *J Perinat Educ* 2005; Vol. 14: 26-35.
  24. A. Conde-Agudelo, J. M. Belizán, G. Lindmark. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* Jun 2000; Vol. 95: 899-904.
  25. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.  
Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril* Apr 2012; Vol. 97 (4): 825-834.

26. D. A. Beyer. Schwangerschaftsrisiken und kindliche Morbidität nach assistierter Reproduktion. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2010; S. 30-35.
27. L. G. Keith, J. J. Oleszczuk, D. M. Keith. Multiple gestation: reflections on epidemiology, causes, and consequences. Int J Fertil Womens Med May-Jun 2000; Vol. 45: 206-214.
28. M. I. Evans, D. Ciorica, D. W. Britt. Do reduced multiples do better? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol Aug 2004; Vol. 18: 601-612.
29. A. K. Schröder, U. Schroers, A. Katalinic, K. Diedrich, M. Ludwig. Mehrlinge nach assistierter Reproduktion – Einschätzung des Risikos durch Betroffene und Nichtbetroffene. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2003; S. 356-363.
30. R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Jan 2008; Vol. 371: 75-84.
31. R. Gonen, E. Heyman, EV. Asztalos. The outcome of triplet, quadruplet and quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: Obstetric, neonatal and follow-up data. Am J Obstet Gynecol 1990; Vol. 162: 454-459.
32. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. Fertil Steril Apr 2012; Vol. 97(4): 825-834.
33. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. London: RCOG Press 2011 Sep.
34. A. Aberg, F. Mittelman, M. Cantz, G. Gehler. Cardiac puncture of fetus with Hurler's disease avoiding abortion of unaffected co-twin. Lancet 1978; Vol. 2: 990-991.
35. T. Kereny, U. Chitkara. Selective birth in twin pregnancy with discordancy for Down's syndrome. New England journal of medicine 1981; 304: 1525-1527.
36. U. Gigon, H. Moser, P. Aufdermauer. Twin pregnancy with operative removal of one fetus with chromosomal mosaicism 46, XX/ 45, XO and term delivery of a healthy baby. Zeitschrift Perinatologie 1981; Vol. 185: 365-366.
37. C. H. Rodeck, R. S. Mibashan, J. Abramowicz, S. Campbell. Selective feticide of the affected twin by fetoscopic air embolism. Prenatal diagnosis 1982; Vol. 2: 189-194.
38. Y. Dumez, J. F. Oury. Method for first trimester selective abortion in multiple pregnancy. Contrib Gynecol Obstet 1986; Vol.15: 50-53.

39. R. L. Berkowitz, L. Lynch, U. Chitkara, I. A. Wilkins, K. E. Mehalek, E. Alvarez. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *New England journal of medicine* 1988; Vol. 318: 1043-1047.
40. Y. Gonen, J. Blankier, R. F. Casper. Transvaginal ultrasound in selective embryo reduction for multiple pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; Vol. 75(4): 720-722.
41. R. P. S. Jansen. Unfinished feticide. *Journal of medical ethics* 1990; 16: 61-65.
42. M. I. Evans, R. F. Hume, Y. Yaron, R. L. Kramer, M. P. Johnson. Multifetal pregnancy reduction. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1998; Vol. 12: 147-159.
43. Y. Yaron, P. K. Bryant-Greenwood, N. Dave, J. S. Moldenhauer, R. L. Kramer, M. P. Johnson, M. I. Evans. Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol* May 1999; Vol. 180: 1268-1271.
44. M. I. Evans, R. L. Berkowitz, R. J. Wapner, R. J. Carpenter, J. D. Goldberg, M. A. Ayoub, J. Horenstein, M. Dommergues, B. Brambati, K. H. Nicolaides, W. Holzgreve, I. E. Timor-Tritsch. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* Jan 2001; Vol. 184: 97-103.
45. J. Stone, L. Ferrara, J. Kamrath, J. Getrajdman, R. Berkowitz, E. Moshier, K. Eddleman. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol* Oct 2008; Vol. 199: 406.e1-4.
46. B. Selam, A. Lembet, J. Stone, R. Lapinski and R. L. Berkowitz. Pregnancy complications and neonatal outcomes in multifetal pregnancies reduced to twins compared with nonreduced twin pregnancies. *Am J Perinatol* 1999; Vol. 16: 65-71.
47. M. Lange, K. J. Bühling, W. Henrich, J. W. Dudenhausen. Diskussion des Fetozids bei Geminigravidität – Zwei Kasuistiken und Literaturübersicht. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2001; 303-307.
48. R. Zimmermann, B. Blöchliger, J. Kurmanavicius. The electronic maternity notes. *Gynäkologe* 2006; 39: 278-282.
49. J. R. Lee, S.-Y. Ku, B. C. Jee, C. S. Suh, K. C. Kim, S. H. Kim. Pregnancy Outcomes of Different Methods for Multifetal Pregnancy Reduction: A Comparative Study. *J Korean Med Sci.* 2008 February; 23 (1): 111–116.
50. R. Snidjers, K. Nicolaides. First Trimester Diagnosis of Chromosomal Defects. K. Nicolaides (Ed.) *Fetal Medicine Foundation, London* 2004; 7-42.

51. H. N. Bass, J. B. Oliver, M. Srinivasan, R. Petrucha, W. Ng, J. E. Lee. Persistently elevated AFP and AChE in amniotic fluid from a normal fetus following demise of its twin. *Prenat Diagn* 1986; 6 (1): 33–35.
52. P. Tummers, P. De Sutter, M. Dhont. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum. Reprod.* (2003) 18 (8): 1720-1723.
53. M. R. Johnson, A. Abbas, K.H. Nicolaides. Maternal plasma levels of human chorionic gonadotrophin, oestradiol and progesterone in multifetal pregnancies before and after fetal reduction. *J Endocrinol* 1994; 143 (2): 309–312.
54. V. Passuello, R. Seufert, F. Fischl. Vom Kinderwunsch zur Geburt – mögliche Risiken und Probleme. *J Gynäkol Endokrinol* 2009; 12 (3): 12-16.
55. Universitätsklinikum Bonn.  
[www.kinderwunsch-uni-bonn.de/Haeufigkeit-von-Fehlgeburten.16984.0.html](http://www.kinderwunsch-uni-bonn.de/Haeufigkeit-von-Fehlgeburten.16984.0.html).
56. N. Andersen, J. Wohlfahrt, P. Christens, J. Olsen, M. Melby. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1708–1712.
57. F. Corrado, M. L. Cannata, T. La Galia, M. Magliarditi, L. Imbruglia, R. D’anna, N. Carlo Stella. Pregnancy outcome following mid-trimester amniocentesis. *Obstet Gynaecol* Feb 2012; 32: 117-119.
58. K. A. Eddleman, F. D. Malone, L. Sullivan, K. Dukes, R. L. Berkowitz, Y. Kharbutli et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynaecol* 2006; 108: 1067-1072.
59. K. Agarwal, Z. Alfirevic. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128-134.
60. N. E. Papantoniou, G. J. Daskalakis, J. G. Tziotis, S. J. Kitmirides, S. A. Mesogitis, A. J. Antsaklis. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2001; 108: 1053–1056.
61. R. A. Welch, S. Salem-Elgharib, A. Wiktor, D. L. Van Dyke, W. B. Blessed. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 189–191.
62. E. Gratacos, J. Sanin-Blair, L. Lewi, N. Toran, G. Verbist, L. Cabero, J. Deprest. A histological study of fetoscopic membrane defects to document membrane healing. *Placenta* 2006 Apr-May; 27(4-5): 452-456.
63. S. Pitukkiyironnakorn, P. Promsonthi, P. Panburana, U. Udomsubpayakul, A.

- Chittacharoen. Fetal loss associated with second trimester amniocentesis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 793–797.
64. R. Nanal, P. Kyle, P.W. Soothill. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow compariso of units with a different case mix. *Prenat Diagn* 2003; 23: 488-492.
  65. A. H. Nassar, D. Martin, V. H. Gonzalez-Quintero. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 100-104.
  66. S. Smidt-Jensen, M. Permin, J. Philip. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237-1244.
  67. C. W. Kong, T. N. Leung, T. Y. Leung, L. W. Chan, D. S. Sahota, T. Y. Fung et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006; 26: 925-930.
  68. D. Bettelheim, B. Kolinek, A. Schaller, G. Bernaschek. Zur Komplikationsrate bei invasiven, intrauterinen Eingriffen an einer pränataldiagnostischen Schwerpunktabteilung. Georg Thieme Verlag Stuttgart. *Ultraschall in Med* 2002; 23(2): 119-122.
  69. P. Abboud, A. Zejli, G. Mansour, Y. Monnoyer, L. G. Houareau, S. Bart. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29: 741-745.
  70. A. F. Borgida, A. A. Mills, D. M. Feldman, J. F. Rodis, J. F. Egan. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937-939.
  71. J. Dodd, C. Crowther. Multifetal pregnancy reduction of triplet and higher-order multiple pregnancies to twins. *Fertil Steril* May 2004; Vol. 81: 1420-1422.
  72. N. Palshetkar, H. Pai, S. Pisat, J. Gogate, B. Bansal, S. Pisat. Perinatal outcome after multifetal reduction: A study of 12 cases. *J Obstet Gynaecol India* June 2011; Vol. 61(3): 286–290.
  73. B. Brambati, L. Tului, L. Camurri, S. Guercilena. First-trimester fetal reduction to a singleton infant or twins: outcome in relation to the final number and karyotyping before reduction by transabdominal chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol* Dec 2004; Vol. 191: 2035-2040.



74. P. Boulot, J. Vignal, C. Vergnes, H. Dechaud, J. M. Faure, B. Hedon. Multifetal reduction of triplets to twins: a prospective comparison of pregnancy outcome. *Hum Reprod* Jul 2000; Vol. 15: 1619-1623.
75. A. Antsaklis, A. P. Souka, G. Daskalakis, N. Papantoniou, P. Koutra, Y. Kavalakis and S. Mesogitis. Embryo reduction versus expectant management in triplet pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* Oct 2004; Vol. 16: 219-222.
76. A. Strauss, D. Winkler, K. Middendorf, C. Kümper, S. Herber-Jonat, A. Schulze. Higher order multiples - socioeconomic impact on family life. *Eur J Med Res* Apr 2008; Vol. 13: 147-153.
77. N. Gleicher, D. P. Campbell, C. L. Chan, V. Karande, R. Rao, M. Balin, D. Pratt. The Desire for Multiple Births in Couples with Infertility Problems Contradicts Present Practice Patterns. *Hum Reprod* 1995; Vol. 10: 1079-1084.
78. C. Bergh, A. Möller, L. Nilsson, M. Wikland. Obstetric Outcome and Psychological Follow-Up of Pregnancies After Embryo Reduction. *Hum Reprod* 1999; Vol. 14: 2170-2175.
79. P. Schreiner-Engel, V. N. Walther, J. Mindes, L. Lynch, R. L. Berkowitz. First-Trimester Multifetal Pregnancy Reduction: Acute and Persistent Psychologic Reactions. *Am J Obstet Gynecol* 1995; Vol. 172: 541-547.
80. O. D. Saugstad. Non-selective fetal reduction is malpractice. *J Perinat Med* 2006; Vol. 34: 355-358.
81. FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Ethical recommendations on multiple pregnancy and multifetal reduction. FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet* Mar 2006; Vol. 92: 331-332.
82. Committee on Ethics. ACOG committee opinion. Number 369. June 2007. Multifetal pregnancy reduction. *Obstet Gynecol* Jun 2007; Vol. 109: 1511-1515.
83. J. de Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya, J.A. Castilla, A.P. Ferraretti, V. Korsak, M. Kupka, K.G. Nygren, A. Nyboe Andersen. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. The European IVF-Monitoring (EIM), Consortium for the European Society on Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2012 April; Vol. 27(4): 954-966.
84. M. MJ. van Heesch, G. J. Bonsel, J. CM. Dumoulin, J. LH. Evers, M. AHBM van der Hoeven, J. L. Severens, R. HM. Dykgraaf, F. van der Veen, N. Tonch, W. LDM. Nelen,

- P. van Zonneveld, J. B. van Goudoever, P. Tammaing, K. Steiner, C. Koopman-  
Esseboom, C. EM. van Beijsterveldt, D. I. Boomsma, D. Snellen, C. D. Dirksen. Long  
term costs and effects of reducing the number of twin pregnancies in IVF by  
single embryo transfer: the TwinSing study. BMC Pediatr, 2010; 10: 75.
85. P. O. Karlström, C. Bergh. Reducing the number of embryos transferred in  
Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. Hum Reprod 2007; 22 (8):  
2202-2207
86. C. Bergh. Single embryo transfer: a mini-review. Hum Reprod February 2005; 20  
(2): 323-327.
87. A. Tiitinen, C. Hyden-Granskog, M. Gissler. What is the most relevant standard of  
success in assisted reproduction. The value of cryopreservation on cumulative  
pregnancy rates per single oocyte retrieval should not be forgotten. Hum Reprod  
2004; 19: 2439-2441.
88. D. de Neubourg, J. Gerris. Single embryo transfer - state of the art. RBM online  
2003 Oct. 17; 615-622.

## **8. Verdankungen**

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten, ganz herzlich danken:

- Frau PH Dr. med. N. Ochsenbein-Kölble, Klinik für Geburtshilfe Universitätsspital Zürich
- Herr Prof. Dr. med. R. Zimmermann, Klinik für Geburtshilfe Universitätsspital Zürich
- Frau Ramineh Gyr, dipl. math.
- Herr Prof. Dr. med. Felix Walz, Facharzt FMH für Rechtsmedizin
- Familie Gyr

## **9. Curriculum Vitae**

### **Laila Patricia Gyr von Zürich ZH**

30.10.1979 Geboren in Schaffhausen SH  
1986-1992 Primarschule in der Deutschen Botschaftsschule Teheran Iran,  
Primarschule in Spiez BE und in Uitikon ZH  
1992-1994 Sekundarschule Uitikon in ZH  
1994-1999 Kantonsschule Enge, Zürich  
1999-2004 Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Universität Zürich  
2004 Lizentiat der Betriebswirtschaftslehre Universität Zürich  
2006-2012 Medizinstudium an der Universität Zürich und Université René Descartes  
Paris (Erasmus-Austauschsemester im 4. Studienjahr)  
2012 Eidg. Examen Humanmedizin an der Universität Zürich